



Title	A New Function of Granulocyte Colony-stimulating Factor (G-CSF): Suppression of Cell Proliferation in Uterine Endometrial Carcinoma
Author(s)	福田, 弥生
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73495
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 福田 弥生	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 木村 正 木村 正
	副 査 大阪大学教授 金田 安史 金田 安史
	副 査 大阪大学教授 野々村 祝夫 野々村 祝夫
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>癌化学療法などによる好中球減少症の治療薬として長年世界中で使用されてきたG-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）製剤を近年、生殖補助医療に応用が試みられている。ところが、そのリスクについて検討されていない。</p> <p>G-CSFは、血球系細胞以外の様々な細胞において、細胞増殖の促進が報告されているが、子宮内膜癌細胞に対する影響について検討はない。もし、G-CSFが他の様々な細胞において報告されているように子宮内膜癌細胞に対しても細胞増殖をするのであれば、G-CSF製剤の子宮局所への繰り返し投与により子宮体癌のリスクを上昇させる事はないのだろうか。しかしながら、子宮内膜癌細胞の細胞増殖におけるG-CSFの影響について検討された報告はない。</p> <p>本研究では、ヒト子宮内膜癌細胞株を用いて、G-CSFによる細胞増殖への影響を検討した。G-CSF添加により受容体を介さずに、一部MAPKシグナルを介して、G-CSFは濃度依存性に細胞増殖に対して逆に抑制的に働く事が確認され、生殖補助医療へのG-CSF投与の応用において少なくとも否定できる事が示唆された。</p> <p>これまでは、絨毛がん細胞が、G-CSFにより細胞増殖が抑制されるという唯一の報告であった。今回、子宮内膜癌細胞においても、G-CSFによる細胞増殖の抑制が確認された。G-CSFの機能を検討する上で興味深い知見であると考えられ、上記の内容は学位に値するものと認める。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	福田弥生
論文題名 Title	A New Function of Granulocyte Colony-stimulating Factor (G-CSF): Suppression of Cell Proliferation in Uterine Endometrial Carcinoma (G-CSFの新しい機能：子宮内膜癌に対する細胞増殖抑制)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
<p>Granulocyte Colony-stimulating Factor (G-CSF) は造血系サイトカインの一つで、好中球前駆細胞の増殖と分化に作用することからこの名がつけられた。リコンビナントヒトG-CSFはがん化学療法などによる好中球減少症の治療薬として20年以上世界中で使用されている。</p> <p>G-CSFは血球系細胞だけでなく、生殖分野でも古くから注目されてきた。1990年代に胎盤、脱着膜、子宮内膜でG-CSFの発現が報告され、そしてMaternal-fetal interface上のマクロファージや顆粒球、樹状細胞にG-CSF受容体の発現が認められることが報告されたことから、妊娠の成立と維持に関与すると考えられてきた。近年、体外受精-胚移植をはじめとする生殖補助医療において、G-CSFの子宮局所への直接的な投与、もしくは皮下注射により子宮内膜の増殖を促進し、妊娠率を向上させるのではという事が考えられ使用されてきた。生殖補助医療の治療効率には残念ながら十分なものとは言い難く、G-CSFを繰り返し投与される事が想定される。しかしながら、G-CSF投与によるリスクについて検討されていない。多くの細胞で正常細胞およびがん細胞いずれにおいてもG-CSFによりG-CSF受容体を介して、細胞増殖亢進が報告されている。そこで、G-CSFによる子宮内膜癌細胞の細胞増殖への影響について検討した。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>ヒト子宮体癌細胞株であるHEC-1-A細胞とIshikawa細胞に0.5、5、50ng/mlの濃度のG-CSFを添加し、細胞増殖について検討を行った。細胞播種24時間後から24時間おきにG-CSFを添加し、細胞播種48、72、96時間後に細胞カウントを行った。そしてG-CSF受容体mRNA発現について半定量的RT-PCRにて検討した。HEC-1-A、Ishikawa細胞において、G-CSF受容体の発現を認めなかったにもかかわらず、72、96時間ではどちらの細胞株においても、濃度依存性に細胞増殖の有意な抑制が認められた。また細胞を播いてから48時間後におけるMAPKシグナルの解析を行った。G-CSF添加によりHEC-1-A、Ishikawa細胞どちらの細胞株においても、0.5ng/ml群においてJNK活性の有意な低下が認められた。さらに、ERK活性はHec-1A細胞において、G-CSFの濃度依存的に、有意な低下を認めた。ところが、Ishikawa細胞では逆にERK活性は有意な上昇が認められ、JNK、ERK以外のシグナルの関与があることが示唆された。</p> <p>前癌状態である異型内膜増殖症および妊孕性温存希望のある子宮内膜癌に対する治療としてprogesteroneが有効であることはよく知られている。そこで、progesterone receptor (PR) mRNA発現について調べることにした。Hec-1-A細胞ではPR mRNAの発現は認めなかった。Ishikawa細胞では有意差は認めないものの、濃度依存性にPR mRNAの発現の上昇傾向を認め、50ng/ml群では有意なPR mRNAの発現の亢進を認めた。乳がん細胞において、PRによりERKが活性化される事が報告されており、今回Ishikawa細胞で認められた、ERK活性の亢進は、G-CSFにより、PRの発現が亢進した影響かもしれない。</p> <p>これらの結果より、G-CSF受容体非依存的にホルモン受容体を含む複数のシグナルに制御されている事が示唆された。</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>がん細胞を含む多くの細胞で、G-CSFは細胞増殖に対して亢進的に働くにもかかわらず、子宮内膜癌細胞においては細胞増殖を抑制する事が明らかとなった。生殖医療における繰り返し局所におけるG-CSF投与する事によるリスクとして、少なくとも子宮内膜癌のリスクは否定できる事が示唆された。</p>	